**Allopurinol**

**Danh pháp**

**Tên chung quốc tế**

[**Allopurinol**](https://nhathuocngocanh.com/hoat-chat/allopurinol/)

**Tên danh pháp theo IUPAC**

1,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one

**Nhóm thuốc**

Allopurinol thuộc nhóm thuốc chống gút

**Mã ATC**

M – Hệ Cơ – Xương

M04 – Thuốc điều trị Gút

M04A – Thuốc điều trị Gút

M04AA – Các thuốc ức chế sản xuất Acid Uric

M04AA01 – Allopurinol

**Phân loại nguy cơ cho phụ nữ có thai**

**Mã UNII**

63CZ7GJN5I

**Mã CAS**

315-30-0

**Cấu trúc phân tử**

**Công thức phân tử**

C5H4N4O

**Phân tử lượng**

136.11 g/mol

**Cấu trúc phân tử**

A black chemical structure with letters and numbers

Description automatically generated***Cấu trúc phân tử***

**Thuốc đào thải axit uric allopurinol** là một cấu trúc hai vòng bao gồm một vòng pyrazole hợp nhất với một vòng pyrimidine được thế hydroxy.

**Các tính chất phân tử**

Số liên kết hydro cho: 2

Số liên kết hydro nhận: 3

Số liên kết có thể xoay: 0

Diện tích bề mặt tôpô: 70.1Å²

Số lượng nguyên tử nặng: 10

**Các tính chất đặc trưng**

**Điểm nóng chảy:**350 °C

**Điểm sôi:**250.36 °C

**Độ tan trong nước:**80.0 mg/dL ở 37 °C

**Hằng số phân ly pKa:**10.2 ở 25℃

**Chu kì bán hủy:**1 – 3 giờ

**Dạng bào chế**

**

*Dạng bào chế*

Viên nén 100 mg, 300 mg.

Lọ bột allopurinol natri 500 mg (để pha dung dịch truyền tĩnh mạch).

**Độ ổn định và điều kiện bảo quản**

Dạng viên bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 15 – 30 °C, chỗ khô, tránh ánh sáng.

Bột allopurinol natri để pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Sau khi pha xong bảo quản ở nhiệt độ 20 – 25 °C, tránh đông lạnh, dùng trong vòng 10 giờ sau khi pha.

Allopurinol natri dung dịch 3 mg/ml trong natri clorid 0,9% tương kỵ với amikacin sulfat, amphotericin B, carmustin, cefotaxim natri, clormethin hydrochloride, chlorpromazine hydrochloride, cimetidin hydroclorid, clindamycin phosphate, cytarabin, dacarbazin, daunorubicin hydroclorid, diphenhydramin hydroclorid, doxorubicin hydrochloride, doxycycline hyclate, droperidol, floxuridine, gentamicin sulfat, haloperidol lactate, hydroxyzin hydro- clorid, idarubicin hydrochloride, imipenem và cilastatin natri, methylprednisolone, natri succinate, metoclopramide hydrochloride, minocycline hydrochloride, nalbuphine hydrochloride, netilmicin sulfat, ondansetron hydrochloride, pethidine hydrochloride, proclorperazin edisilat, promethazine hydrochloride, natri bicarbonat, streptozocin, tobramycin sulfat và vinorelbine tartrat.

**Nguồn gốc**

Roland K. Robins (1926-1992) là người đã tổng hợp và công bố allopurinol lần đầu tiên vào năm 1956 trong quá trình tìm kiếm các phương pháp chống lại ung thư.

Allopurinol đã được khám phá có khả năng chặn quá trình phân giải của thuốc thiopurine mercaptopurin, do đó nó đã được Wayne Rundles dùng thử trong sự hợp tác với phòng lab của Gertrude Elion tại Wellcome Research Laboratories để kiểm tra liệu thuốc này có thể nâng cao hiệu quả của mercaptopurin trong việc chữa trị bệnh bạch cầu lymphoblastic cấp tính hay không.

Tuy nhiên, không có bất kỳ sự tiến bộ nào trong phản ứng trị liệu bạch cầu với liều lượng mercaptopurin-allopurinol được ghi nhận, nên công việc đã được chuyển hướng sang các hợp chất khác.

Và sau đó, nhóm nghiên cứu bắt đầu thử nghiệm việc sử dụng allopurinol như một cách chữa trị tiềm năng cho bệnh gút. Cuối cùng, vào năm 1966, allopurinol được chào bán lần đầu tiên như một liệu pháp chữa trị bệnh gút.

**Dược lý và cơ chế hoạt động**

Allopurinol cùng với chất chuyển hóa của nó, oxypurinol, là **thuốc giảm sản xuất acid uric** bằng cách ức chế enzyme xanthin oxidase – enzyme chịu trách nhiệm biến đổi hypoxanthin thành xanthin và xanthin thành acid uric. Do đó, allopurinol giúp giảm lượng acid uric trong huyết thanh và nước tiểu.

Lượng xanthine oxidase không thay đổi khi sử dụng allopurinol dài hạn. Allopurinol còn làm tăng sự tái sử dụng của hypoxanthin và xanthin để tổng hợp acid nucleic và nucleotide, gây tăng nồng độ nucleotide, từ đó gây ức chế ngược lên quá trình tổng hợp purin.

Lượng acid uric trong huyết thanh thường giảm đáng kể trong vòng 2 – 3 ngày sau khi dùng thuốc, đạt mức thấp nhất sau 1 – 3 tuần điều trị và trở lại giá trị ban đầu sau khi ngừng thuốc 1 – 2 tuần.

Trong nước tiểu thông thường, lượng purin gần như hoàn toàn là acid uric, nhưng sau khi điều trị bằng allopurinol, nước tiểu loại bỏ acid uric, xanthin và hypoxanthin, mỗi chất có độ hòa tan khác nhau. Vì vậy, nguy cơ tạo thành tinh thể trong nước tiểu giảm, và nguy cơ này giảm hơn nữa nếu kiềm hóa nước tiểu.

Do giảm nồng độ acid uric cả trong huyết thanh và nước tiểu xuống dưới ngưỡng hòa tan, allopurinol ngăn chặn hoặc giảm sự kết tủa của urat, do đó ngăn chặn hoặc làm chậm sự phát triển của viêm khớp gút và bệnh thận do urat.

**Tại sao không dùng allopurinol trong cơn gout cấp?**

Ở bệnh nhân bị gút mạn tính, allopurinol có thể ngăn ngừa hoặc giảm sự hình thành sỏi urat và các thay đổi mạn tính ở khớp. Tuy nhiên, allopurinol không có tác dụng giảm đau và chống viêm, do đó không được sử dụng trong điều trị các cơn gút cấp.

Allopurinol có thể làm kéo dài và tăng nặng viêm trong cơn cấp. Allopurinol có thể tăng tần suất các cơn cấp trong 6 – 12 tháng đầu điều trị, ngay cả khi đã duy trì được nồng độ uric huyết thanh ở ngưỡng bình thường hoặc gần bình thường. Do đó, cần phải dùng colchicin dự phòng trong 3 – 6 tháng đầu liệu pháp allopurinol.

Mới đây, allopurinol được sử dụng để ngăn chặn sự phát triển của các gốc tự do superoxide trong một số phẫu thuật tim, đã có một số kết quả khả quan.

Allopurinol liều thấp cũng đã được thêm vào một số phác đồ ức chế miễn dịch trong ghép thận hoặc là thành phần của dung dịch bảo quản thận.

**Thuốc điều trị gout allopurinol** được kết hợp với pentavalent antimony để điều trị bệnh leishmania.

Allopurinol có tác dụng chống kí sinh trùng và được sử dụng trong điều trị bệnh Leishmania và bệnh do trypanosoma châu Mỹ.

**Ứng dụng trong y học**

**Bệnh gout**

Trong trường hợp bệnh gout, Allopurinol được áp dụng để hạn chế sự hình thành urat khi việc lắng đọng urat đã diễn ra hoặc dự đoán sẽ xảy ra.

Các tình huống hoặc bệnh lý cụ thể mà thuốc này được sử dụng bao gồm viêm khớp gây ra bởi gout, hạt tophi trên da, sỏi thận, bệnh gout không xác định nguyên nhân; sỏi axit uric; viêm thận cấp tính do axit uric; các bệnh ung thư và bệnh tăng sinh tủy có tốc độ tuần hoàn tế bào cao, nơi mà mức urat cao tự phát hoặc sau khi điều trị bằng chất gây độc cho tế bào; và một số rối loạn enzym dẫn đến sự sản xuất urat quá mức, ví dụ: hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, gồm hội chứng Lesch–Nyhan; glucose 6-phosphatase gồm bệnh dự trữ glycogen; photphoribosyl pyrophotphat synthetaza, photphoribosyl pyrophotphat amidotransferaza; adenine phosphoribosyltransferase.

Allopurinol cũng được dùng để chữa sỏi thận do thiếu hụt chức năng của adenine phosphoribosyltransferase.

**Hội chứng ly giải khối u**

Allopurinol thường được sử dụng trong các phương pháp điều trị bằng hóa trị liệu, vì chúng có thể nhanh chóng tạo ra một lượng axit uric cao trong máu cấp tính và nghiêm trọng; tuy nhiên, thuốc đã dần được thay thế bằng liệu pháp urate oxidase.

Phương pháp tiêm tĩnh mạch được áp dụng trong trường hợp này khi người bệnh không thể uống thuốc.

**Bệnh viêm ruột**

Allopurinol được dùng kết hợp với thiopurine để cải thiện hiệu quả cho những người mắc bệnh viêm ruột và bệnh Crohn không phản ứng với liệu pháp điều trị đơn thuốc thiopurine. Sự kết hợp này cũng đã được chứng minh là cải thiện đáng kể các tác dụng phụ gây độc cho gan trong việc điều trị IBD. Liệu pháp này luôn yêu cầu giảm liều thiopurine, thường là một phần ba liều chuẩn tùy thuộc vào tình trạng di truyền của bệnh nhân với thiopurine methyltransferase.

**Rối loạn tâm thần**

Allopurinol đã được thử nghiệm như một phương pháp tăng cường để điều trị rối loạn lưỡng cực. Các bằng chứng tổng hợp cho thấy rằng Allopurinol bổ sung vượt trội hơn giả dược đối với chứng hưng cảm cấp tính (cả có và không có các đặc điểm hỗn hợp). Hiệu quả của nó không bị ảnh hưởng bởi liều lượng, thời gian theo dõi hoặc điều trị chuẩn đồng thời.

**Bệnh tim mạch**

Có một mối liên quan giữa nồng độ axit uric với bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong, do đó Allopurinol đã được khám phá như một phương pháp điều trị tiềm năng để giảm nguy cơ mắc bệnh tim. Tuy nhiên, dữ liệu không nhất quán và mâu thuẫn, và việc sử dụng Allopurinol để điều trị bệnh tim mạch vẫn đang là vấn đề gây tranh cãi.

Bên cạnh tác dụng đối với axit uric, thuốc cũng có thể có tác dụng đối với stress oxy hóa và viêm.

**Dược động học**

**Hấp thu**

Khi uống, khoảng 80-90% liều thuốc được hấp thụ tức thì từ hệ tiêu hóa. Nồng độ allopurinol đạt đỉnh trong máu xảy ra sau khoảng 2-6 giờ sau khi dùng liều thông thường. Khi dùng một liều **allopurinol 300mg**, nồng độ tối đa của allopurinol trong huyết tương là 2-3 microgam/ml, trong khi oxypurinol có nồng độ từ 5 đến 6.5 microgam/ml, và nó có thể gia tăng lên 30-50 microgam/ml ở những người có chức năng thận kém.

**Phân bố**

Allopurinol lẫn oxypurinol không kết hợp với protein trong máu. Cả hai đều có thể phân bố được vào trong sữa mẹ.

**Chuyển hóa**

Trong cơ thể, khoảng 70-76% allopurinol được biến đổi chủ yếu tại gan thành oxypurinol.

**Thải trừ**

Thời gian bán hủy của allopurinol trong huyết tương là từ 1-3 giờ, còn oxypurinol là 12-30 giờ, và thời gian này gia tăng ở người có chức năng thận giảm sút. Cả hai, sau khi biến đổi, được thải ra qua thận, nhưng quá trình này diễn ra chậm vì oxypurinol tái hấp thu ở các ống thận.

Trong nước tiểu, khoảng 70% liều thuốc là oxypurinol và khoảng 10% là allopurinol. Việc dùng lâu dài có thể thay đổi tỷ lệ này do allopurinol ức chế sự chuyển hóa của nó. Phần còn lại của liều thuốc được loại bỏ qua phân.

**Phương pháp sản xuất**

Quy trình tổng hợp allopurinol bắt đầu bằng việc cho (Ethoxymethylene)malononitrile tác dụng với hydrazine hydrate. Trong quá trình này, ethanol được khử và bổ sung, dẫn đến hình thành 3-aminopyrazole-4-carbonitrile. Tiếp theo, nitrile được hydrat hóa một cách kiểm soát, tạo ra carboxamide tương ứng. Cuối cùng, khi tiến hành ngưng tụ với formamide, allopurinol được hình thành.

**Độc tính ở người**

**Uống nhiều allopurinol có tốt không?**

Allopurinol thường gây phản ứng phụ dưới dạng ban đỏ trên da. Những ban này thường nổi lên và có thể gây ngứa, trong một số trường hợp, chúng có thể chứa máu. Phản ứng dị ứng nặng hơn có thể xuất hiện như tróc lớp da, hội chứng Stevens-Johnson, và biểu hiện của viêm nhiễm độc trên biểu bì.

Khi phát hiện ban da, việc sử dụng allopurinol cần được dừng ngay tức khắc. Phản ứng dị ứng có thể trở nên nghiêm trọng và dẫn đến tử vong, đặc biệt ở những người có tình trạng suy yếu ở gan hoặc thận.

Bên cạnh đó, những bệnh nhân mắc bệnh gút có thể trải qua tăng số lần tái phát đợt gút cấp khi mới bắt đầu sử dụng allopurinol, nhưng tình trạng này thường giảm đi sau vài tháng điều trị.

**Tính an toàn**

Dù chưa có nghiên cứu chính thống và chi tiết về việc sử dụng allopurinol cho phụ nữ mang thai, nhưng đã có ghi nhận trường hợp quái thai ở chuột sau khi tiêm allopurinol với liều 50 mg/kg hoặc 100 mg/kg vào ngày thứ 10 hoặc 13 của quá trình mang thai. Do đó, việc dùng allopurinol trong thời gian mang thai chỉ nên được thực hiện khi thực sự cần thiết.

Cả allopurinol và oxypurinol đều được tìm thấy trong sữa mẹ, do đó cần thận trọng khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Mặc dù oxypurinol có mặt trong huyết tương của trẻ sơ sinh đang bú mẹ, chưa có phản ứng phụ nào được ghi nhận ở trẻ mà mẹ của chúng đã sử dụng allopurinol trong vòng 6 tuần. Việc sử dụng allopurinol cho phụ nữ cho con bú được xem là an toàn.

**Tương tác với thuốc khác**

Allopurinol khi kết hợp với thuốc như aspirin và salicylat, loại thuốc có khả năng làm tăng acid uric, có thể giảm hiệu quả của allopurinol. Hãy tránh sử dụng khi bị tăng acid uric hoặc bệnh gút.

Cần cân nhắc tăng liều allopurinol khi dùng chung với thuốc tăng nồng độ urat như một số loại thuốc lợi tiểu, pyrazinamid, và diazoxide.

Sử dụng allopurinol cùng thuốc ức chế ACE có thể làm tăng khả năng phản ứng dị ứng và một số tác dụng phụ khác, đặc biệt ở những người có vấn đề về thận.

Khi kết hợp với thuốc chống ung thư như azathioprin và mercaptopurin, allopurinol có thể tăng độc tính, làm ức chế hoạt động của tủy xương. Liều lượng cần được giảm và sau đó điều chỉnh dựa trên tình trạng của bệnh nhân.

Có một số thuốc khác khi kết hợp với allopurinol có thể tăng tác dụng phụ hoặc tác dụng không mong muốn, bao gồm: cyclophosphamide, tamoxifen, pentostatin, và cyclosporin.

Allopurinol khi dùng chung với thuốc chống đông như dicumarol có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của dicumarol, nên cần kiểm tra kỹ.

Một số thuốc khác như ampicillin, amoxicillin, benzbromarone, probenecid, thiazid, acid ethacrynic, và clopropamid khi dùng cùng allopurinol cũng có thể tạo ra tương tác thuốc cần lưu ý.

**Lưu ý khi sử dụng Allopurinol**

**Allopurinol uống sáng hay tối ?**

Allopurinol có thể uống hoặc tiêm tĩnh mạch, chỉ tiêm khi không thể uống. Liều dùng sẽ thay đổi tùy theo tình trạng bệnh và phản ứng của bệnh nhân.

Nếu xuất hiện phản ứng dị ứng trên da hoặc triệu chứng mẫn cảm khác, ngừng thuốc ngay. Không nên tái sử dụng cho người đã có dị ứng.

**Thuốc allopurinol có hại thận không?**

**Uống allopurinol lâu dài**cần kiểm tra định kỳ chức năng của gan, thận và hệ máu. **Cảnh báo thuốc trị gout allopurinol** cần chỉnh liều cho người có suy gan hoặc suy thận và cần chú ý với những bệnh nhân có tình trạng sức khỏe khác như tăng huyết áp hoặc tiểu đường.

Để tránh ảnh hưởng đến chức năng thận, nên uống từ 2-3 lít nước mỗi ngày.

Lái xe và sử dụng máy móc cần cẩn thận, do thuốc có thể gây mệt mỏi.

Ban đầu, thuốc có thể làm tăng acid uric trong máu. Không nên bắt đầu dùng cho đến khi tình trạng gút đã ổn định. Nên bắt đầu allopurinol với liều thấp và tăng dần.

**Allopurinol dùng bao lâu?**

Khi bắt đầu dùng allopurinol, nên kết hợp với thuốc khác như colchicin hoặc thuốc chống viêm không steroid trong ít nhất 3 tháng.

Ngừng allopurinol nếu có dấu hiệu dị ứng nặng, đặc biệt khi dùng cùng với thuốc lợi tiểu thiazid. Cần quan tâm đến tương tác giữa các thuốc khi sử dụng lâu dài.

Trường hợp dị ứng nên được điều trị bằng glucocorticoid và nếu tái xuất hiện, ngừng thuốc vĩnh viễn.

Khi thêm allopurinol vào lịch trình điều trị cần phải có thời gian chuyển tiếp, điều chỉnh liều dùng cho đến khi ổn định.

**Một vài nghiên cứu của Allopurinol trong Y học**

**Ảnh hưởng của allopurinol lên chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường**

A screenshot of a medical website

Description automatically generated

*Effect of allopurinol on renal function in diabetic patients*

**Cơ sở/mục tiêu**: Đái tháo đường là một bệnh “không phải gút” phổ biến với tỷ lệ mắc cao. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ axit uric huyết thanh ở bệnh nhân tiểu đường cao hơn so với ở người khỏe mạnh và đi kèm với albumin niệu nặng và creatinine huyết thanh cao (Scr).

Các nghiên cứu lâm sàng gần đây đã phát hiện ra rằng liệu pháp hạ axit uric (chẳng hạn như allopurinol) có thể làm giảm tốc độ bài tiết albumin trong nước tiểu (UAER) và Scr, tăng eGFR và do đó làm giảm tổn thương thận ở bệnh nhân tiểu đường. Do đó, phân tích tổng hợp này [PROSPERO CRD42021274465] nhằm đánh giá hiệu quả và độ an toàn của allopurinol ở bệnh nhân đái tháo đường.

**Phương pháp**: Chúng tôi đã tìm kiếm kỹ lưỡng năm cơ sở dữ liệu tài nguyên điện tử cho các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) so sánh hiệu quả và độ an toàn của allopurinol so với điều trị thông thường hoặc giả dược trong điều trị bệnh nhân đái tháo đường.

Các kết quả được xác định trước được coi là các biến liên tục, chênh lệch trung bình (MD) được sử dụng để xác định kích thước ảnh hưởng (chênh lệch trung bình chuẩn hóa [SMD] được sử dụng để xác định kích thước ảnh hưởng khi có các tiêu chí đánh giá khác nhau trong các bài viết khác nhau) và 95% tương ứng khoảng tin cậy (CI) đã được tính toán. Tất cả các biện pháp kết quả được phân tích bằng mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên để phân tích dữ liệu.

**Kết quả**: Mười thử nghiệm đủ điều kiện với tổng số 866 người tham gia đã được đưa vào phân tích tổng hợp. Allopurinol hiệu quả hơn trong việc giảm nồng độ axit uric huyết thanh (SUA) so với điều trị thông thường (p = 0,0001) hoặc giả dược (p < 0,00001). Hơn nữa, nồng độ protein trong nước tiểu 24 giờ thấp hơn đáng kể ở nhóm dùng allopurinol (p < 0,00001).

Phân tích phân nhóm của Scr cho thấy Scr của bệnh nhân có thời gian điều trị bằng allopurinol dưới 6 tháng thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (p = 0,03). Không có sự khác biệt đáng kể về các biến cố bất lợi (AE) được xác định giữa nhóm điều trị và nhóm chứng.

**Kết luận**: Phân tích tổng hợp RCT của chúng tôi cho thấy rằng sử dụng allopurinol đường uống làm giảm hiệu quả nồng độ SUA ở bệnh nhân tiểu đường và chức năng thận của bệnh nhân được bảo vệ. Cần có nhiều RCT hơn với cỡ mẫu lớn hơn và chất lượng cao hơn để làm rõ vai trò của việc sử dụng allopurinol trong việc giảm huyết áp, duy trì lượng đường trong máu và cải thiện chức năng thận ở bệnh nhân tiểu đường.

**Tài liệu tham khảo**

1. Drugbank, [Allopurinol](https://go.drugbank.com/drugs/DB00437), truy cập ngày 1 tháng 8 năm 2023.
2. Luo, Q., Cai, Y., Zhao, Q., Tian, L., Liu, Y., & Liu, W. J. (2022). [Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35856157/). Renal failure, 44(1), 806–814. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2068443>
3. Pubchem, [Allopurinol](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135401907), truy cập ngày 1 tháng 8 năm 2023.
4. Bộ Y Tế (2012), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội

**Người soạn Trưởng Khoa Dược Lãnh đạo bệnh viện**

(Ký và ghi rõ họ tên) (Ký và ghi rõ họ tên) (Ký và ghi rõ họ tên)